

Mamografía con medio de contraste: definiendo los patrones imagenológicos de los subtipos moleculares del cáncer de mama

Contrast-enhanced mammography: imaging patterns of breast cancer molecular subtypes

Kelly Johana Corredor[1]
Sara Manuela Gil[2]
Melisa Naranjo Vanegas[3]
https://doi.org/10.53903/01212095.257

Palabras clave (DeCS)

Neoplasias de la mama
Mamografía
Medios de contraste
Inmunohistoquímica

Key words (MeSH)

Breast Neoplasms
Mammography
Contrast media
Immunohistochemistry

Resumen

Introducción: El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea, clasificada en tres subtipos intrínsecos principales: receptores hormonales positivos (RH+), con sobreexpresión del oncogén HER2 y triples negativos (TN), cada uno de ellos con hallazgos imagenológicos representativos. ***Objetivo:*** Caracterizar y clasificar los hallazgos de los subtipos intrínsecos del CM utilizando imágenes de mamografía con medio de contraste endovenoso. ***Metodología:*** Se realizó un análisis descriptivo de una submuestra de pacientes atendidas en un programa especializado en diagnóstico de patología mamaria. Se tomaron 71 pacientes con CM, se analizaron los datos clínicos y los hallazgos en mamografía con medio de contraste (CEM, por su sigla en inglés Contrast-Enhanced Mammography), así como los resultados de la histopatología e inmunohistoquímica durante los años 2019 a 2022. ***Resultados:*** De los 71 casos de carcinoma mamario a los que se les realizó CEM, 49 fueron RH+, 3 tuvieron sobreexpresión del oncogén HER2 y 19 fueron TN. Los tumores espiculados se asociaron con los RH+, las calcificaciones se presentaron en los RH+ y HER2 sobreexpresados, más frecuentes en los HER2 sobreexpresados, y el realce en anillo se asoció con el subtipo TN. ***Conclusiones:*** La predicción de los subtipos intrínsecos del CM a partir de las imágenes de mamografía con medio de contraste resulta novedosa y prometedora en la era de la medicina mínimamente invasiva. Sin embargo, por el momento el análisis de la expresión génica seguirá siendo el estándar de oro.

Summary

Introduction: Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, classified into three main intrinsic subtypes: hormone receptor positive (HR+), HER-2 oncogene overexpressing and triple negative (TN), each with representative imaging findings. Objective: Characterize and classify the findings of intrinsic subtypes of breast cancer using contrast-enhanced mammography imaging. ***Methodology:*** A descriptive analysis was conducted on a subsample of patients who were enrolled in a specialized diagnostic care program for breast pathology. From 2019 to 2022, clinical findings, histology, immunohistochemistry results and CEM (contrast-enhanced mammography) features were recorded from 71 patients with BC. ***Results:*** 49 cases of breast carcinoma that underwent CEM were hormone receptor positive, 3 had HER-2 enriched and 19 were triple-negative (TN). Spiculated tumors were associated with hormone receptor positive, calcifications occurred in hormone receptor positive and HER2 enriched, being more frequent in HER2 enriched breast cancer, and ring enhancement, was associated with the TN subtype. ***Conclusion:*** In the age of minimally invasive medicine, the use of contrast-enhanced mammography images to forecast intrinsic subtypes of breast cancer is an innovative and auspicious development. Nevertheless, gene expression analysis will continue to be the gold standard for the time being.

Introducción

En Colombia, cada año se diagnostican cerca de 15.500 casos nuevos de cáncer de mama (CM) y más de 4.000 mujeres mueren a causa de esta enfermedad (1). Por lo anterior, resulta de interés ampliar el conocimiento del CM más allá de la clasificación tradicional, la cual estaba basada únicamente en las características histopatológicas.

La nueva caracterización del CM a partir de los marcadores de inmunohistoquímica, receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), clasifica esta enfermedad en tres subtipos principales: RH+, sobreexpresados con HER2 y TN. La incorporación de esta nueva clasificación ha permitido establecer categorías predictivas de agresividad y realizar tratamientos personalizados con terapias dirigidas a los receptores.

El CM con RH+ representa el 70% de todos los cánceres de mama. Suelen ser tumores de grado nuclear bajo a intermedio y, en general, su pronóstico es favorable porque

[1]Radióloga, línea imagen de la mujer, grupo Imágenes Médicas, Ayudas Diagnósticas SURA. Medellín, Colombia.

[2]Patóloga, líder de línea de citopatología molecular, grupo Medicina Personalizada, Ayudas Diagnósticas SURA. Medellín, Colombia.

[3]Médica, MSc. En Epidemiología, MPH, grupo Investigaciones Clínicas, Ayudas Diagnósticas SURA. Medellín, Colombia.

tienen buena respuesta a la terapia hormonal (2). Los tumores con amplificación del oncogén HER2 son el 14 % de todos los CM, generalmente son tumores de grado intermedio a alto, con un curso agresivo y mayor riesgo de compromiso de ganglios linfáticos. Estos tumores responden a fármacos dirigidos contra el oncogén, como el trastuzumab, medicamento aprobado en el 2006 por la FDA para el tratamiento de los cánceres HER2+, que dio como resultado una reducción del 52 % en la recurrencia de la enfermedad y una reducción del 33 % en la tasa de mortalidad (3). Los tumores TN son el 16 % de todos los CM (4), se caracterizan por la falta de expresión de RE, RP y HER2 (5), muestran características histológicas agresivas, están asociados con una alta incidencia de cáncer de intervalo (6,7) y tienen resultado clínico deficiente, en comparación con los otros subtipos intrínsecos del cáncer de mama (7,8); responden mejor a la quimioterapia que los tumores con RH+.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de carácter retrospectivo en una submuestra de 71 pacientes con CM que se sometieron a mamografía con medio de contraste, desde febrero de 2019 hasta enero de 2022. Se revisaron las características de los tumores en la mamografía con medio de contraste (CEM) para determinar tipo de lesión, presencia de microcalcificaciones, tamaño de la lesión dominante, forma, márgenes, tipo de realce y tipo de densidad mamaria. De los informes de patología se obtuvieron el tipo de primario tumoral, el grado histológico, la presencia de nódulos satélites y de metástasis en los ganglios linfáticos axilares, así como también el estado de los marcadores de inmunohistoquímica.

Las indicaciones principales por las cuales se realizó mamografía con medio de contraste fueron: estadificación 84,5 % (60 de 71), por dudas diagnósticas en mamografía convencional y ecografía 7 % (5 de 71), por sospecha de recidiva tumoral 4 % (3 de 71), por masa palpable 1 % (1 de 71) y por nódulos múltiples bilaterales 3 % (2 de 71).

Las imágenes de mamografía con medio de contraste se adquirieron en un equipo Hologic Selenia y el estado de los RE, RP y HER-2 se determinó mediante análisis de inmunohistoquímica a partir del tejido obtenido de la biopsia Trucut, del que se consiguieron, además, las características histopatológicas del tumor.

Todas las lesiones tumorales se interpretaron utilizando los criterios morfológicos descritos para mamografía con medio de contraste en el suplemento del "ACR-BI-RADS mamografía 2013" que fue publicado en el 2022 (9). El instrumento utilizado para la recolección de la información fue una base de datos diseñada en Excel, diligenciada por una médica radióloga experta en imágenes mamarias; posteriormente, se compararon las características clínico-patológicas y de mamografía con medio de contraste entre los tres subtipos intrínsecos tumorales.

Resultados

Se analizaron 71 pacientes con carcinoma de mama, con una edad media de 49 años (DE 11,08). De los casos analizados, 49 (69 %) fueron RH+, 19 (27 %) TN y 3 HER2 (4 %) sobreexpresado (tabla 1). El tipo histológico más frecuente en todos los casos fue el carcinoma ductal infiltrante (83,8 %).

Tabla 1. Pacientes con cáncer de mama: clasificación molecular según el subtipo intrínseco

Subtipo molecular	Inmunofenotipo	N.º de pacientes (%)
RH positivos	RE+ y/o RP+, HER2-+	49 (69 %)
HER2 sobreexpresado	RE-, RP-, HER2+	3 (4 %)
Triple negativos	RE-, RP-, HER2-	19 (27 %)

Las variables que más se expresaron en las pacientes con RH+ fueron: lesión de tipo masa (53 %), forma irregular (65 %), margen no circunscrito/espiculado (30 % y 16 %), realce heterogéneo (57 %), calcificaciones (14 %), multifocalidad/multicentricidad (49 %) (figuras 1 y 2). Compromiso ganglionar (28,5 %). El grado histológico 1 y 2 fueron los más frecuentes (38,8 %, y 38,8%, respectivamente).

Las variables que más se expresaron en el subtipo HER-2 sobreexpresado fueron: lesión de tipo no masa (67 %), realce heterogéneo (100 %), calcificaciones (67 %), compromiso ganglionar (67 %), multifocalidad/multicentricidad (33 %) y grado histológico 3 (67 %) (figura 3).

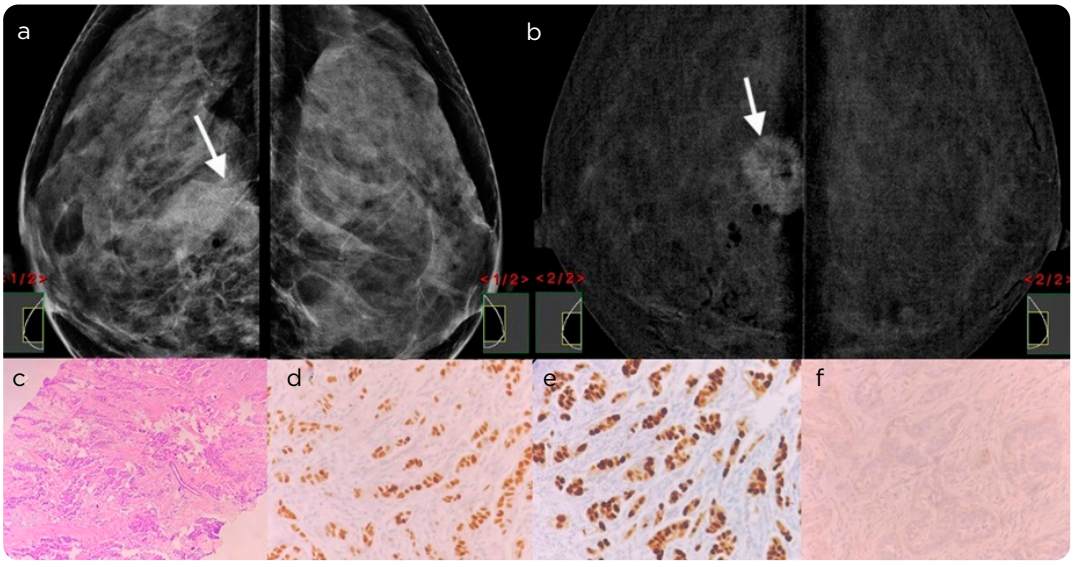


Figura 1. Paciente femenina de 53 años con un carcinoma ductal infiltrante en mama derecha grado histológico 2, Ki67: 28 % con subtipo RH+. a y b) Imagen CEM de baja energía y recombinada en vista craneocaudal. Masa irregular, espiculada, con realce heterogéneo del medio de contraste. c) Histopatología con tinción de hematoxilina y eosina a 10x. d) RE intensidad fuerte en 100 %. e) RP intensidad fuerte en 90 %. f) HER2 negativo (1+).

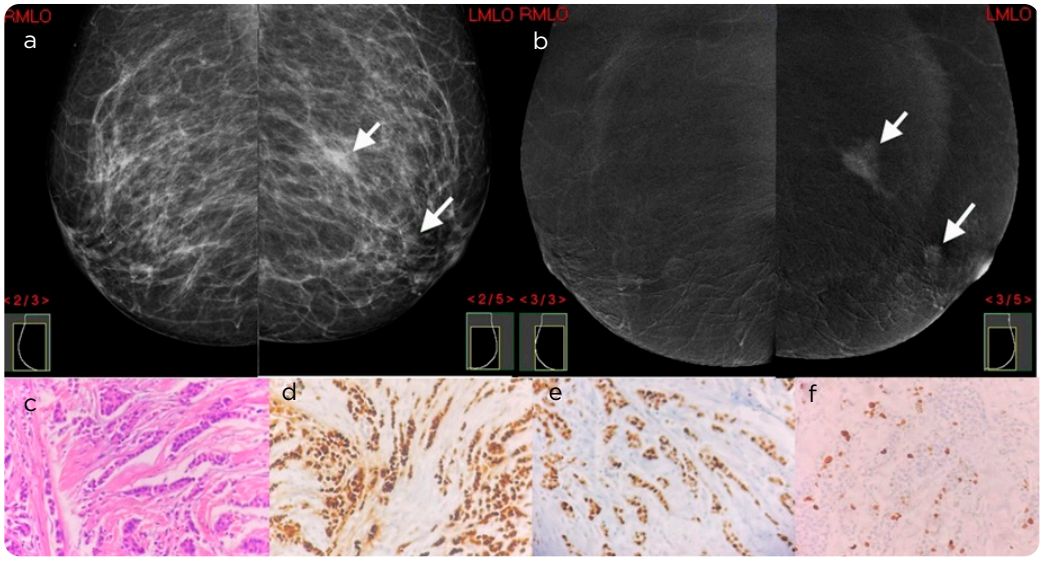


Figura 2. Paciente femenina de 43 años con un carcinoma ductal infiltrante multifocal en mama izquierda, grado histológico 2, Ki67: 35 % con subtipo RH+. a y b). Imagen CEM de baja energía y recombinada en vista oblicua mediolateral. Dos masas con forma irregular y realce heterogéneo del medio de contraste. c) H&E a 40x. d) RE en el 100 % intensidad fuerte. e) RP con intensidad fuerte en 100 %. f) HER2 negativo (1+).

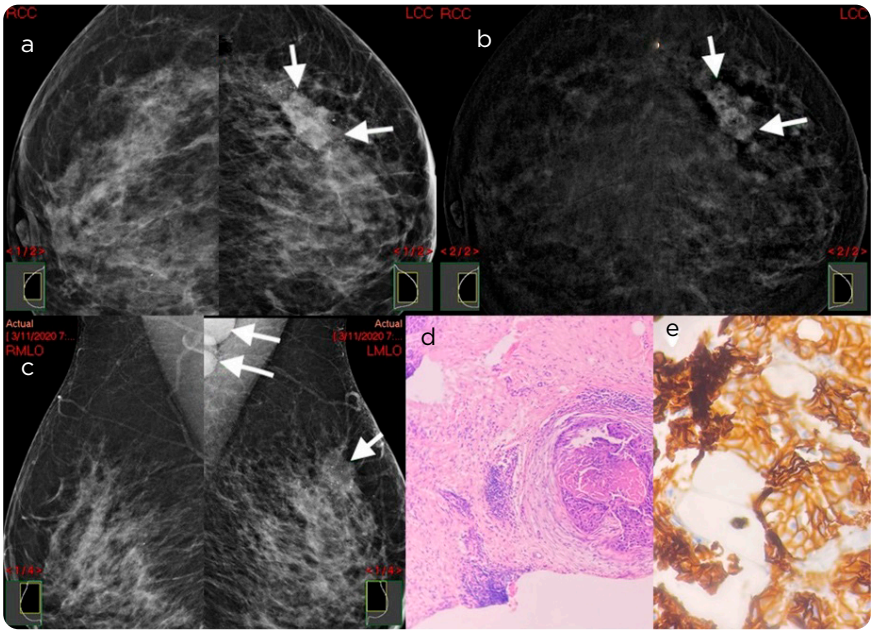


Figura 3. Paciente femenina de 46 años con un carcinoma ductal infiltrante en el cuadrante superoexterno de la mama derecha, grado histológico 3 Ki67: 50 % con subtipo HER-2 sobreexpresado. a y b). Imagen CEM de baja energía y recombinada en vista craneocaudal. c) Imagen CEM de baja energía en vista oblicua mediolateral. Masa con calcificaciones pleomórficas, con forma irregular, márgenes indistintos y realce heterogéneo del medio de contraste. Se asocia a compromiso metastásico en la axila homolateral izquierda (flechas). d) H&E a 10x. e) HER2 positivo (3+), tinción de membrana fuerte.

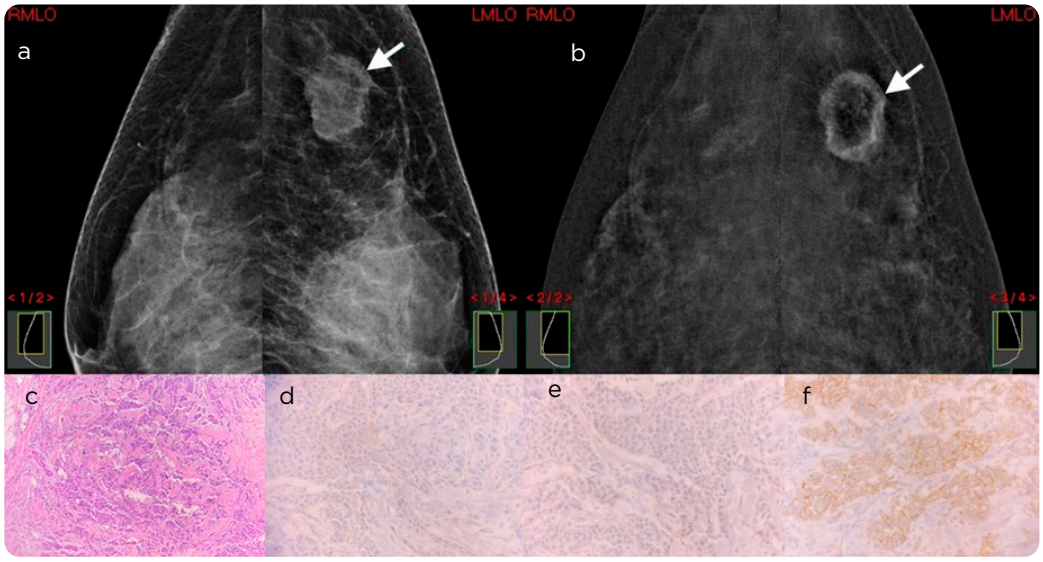


Figura 4. Paciente femenina de 42 años con un carcinoma ductal infiltrante en mama izquierda, grado histológico 2, Ki67: 35 % con subtipo Triple negativo. a y b) Imagen CEM de baja energía y recombinada en vista oblicua mediolateral. Masa con forma redonda, márgenes en su mayor parte circunscritos con realce en anillo del medio de contraste (flecha), sin calcificaciones. c) H&E a 10x. d) RE negativo. e) RP negativo. f). HER2 negativo 1+, tinción de membrana débil.

En los tumores TN la lesión más frecuente fue el realce de tipo masa (79 %), forma redonda/oval (68 %), margen no circunscrito (42 %), realce interno heterogéneo y en anillo (47 % y 21 %, respectivamente), calcificaciones (15 %), multifocalidad/multicentricidad (21 %) y compromiso ganglionar (26 %); la mayoría fueron de grado histológico 3 (68 %) (figura 4); 84 % de estos tumores mostraron un tamaño mayor de 2 cm (16/19), 66 % en los HER2 sobreexpresados (2/3) y 67 % en los RH+ (33/49).

En cuanto al parénquima mamario, el 66 % de los subtipos HER2 sobreexpresados está asociado con un tejido glandular denso/marcadamente denso en comparación con el 57 % en los TN y el 21 % en los tumores RH+.

Las características de las imágenes CEM y los hallazgos histopatológicos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Subtipos intrínsecos del cáncer de mama: características en imagen CEM e histopatológicas

Características	RH+ (*n*=49)	HER2+ (*n*=3)	TN (*n*=19)
Patología			
Carcinoma ductal invasivo de tipo no especial	40 (81,6)	3 (100,0)	18 (95,0)
Neoplasia maligna mal diferenciada	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)
Carcinoma ductal *in situ*	1 (2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Carcinoma micropapilar infiltrante	4 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Carcinoma mucinoso infiltrante	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Carcinoma lobular infiltrante	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Compromiso ganglionar axilar			
Sí	14 (28,5)	2 (67,0)	5 (26,0)
No	35 (71,5)	1 (33,0)	14 (74,0)
Grado histológico			
Grado I	19 (38,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grado II	19 (38,8)	1 (33,0)	6 (31,5)
Grado III	11 (22,4)	2 (67,0)	13 (68,4)
Características anormales en mamografía con medio de contraste			
Lesión tipo masa	26 (53,0)	1 (33,0)	15 (79,0)
Lesión tipo no masa	23 (47,0)	2 (67,0)	4 (21,0)
Tamaño de la lesión dominante menor a 2 cm	16 (33,0)	1 (33,0)	3 (16,0)
Tamaño de la lesión dominante mayor a 2 cm	33 (67,0)	2 (67,0)	16 (84,0)
Forma oval/redonda	17 (35,0)	1 (33,3)	13 (68,0)
Forma irregular	32 (65,0)	0 (0,0)	1 (5,0)
Margen circunscrito	4 (8,0)	0 (0,0)	6 (31,5)
Margen no circunscrito	15 (31)	1 (33,3)	8 (42,1)
Margen espiculado	8 (16,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Realce homogéneo	10 (20,0)	0 (0,0)	3 (16,0)
Realce heterogéneo	28 (57,0)	3 (100)	9 (48,0)
Realce en anillo	2 (4,0)	0 (0,0)	4 (21,0)
Realce multinodular	9 (19,0)	0 (0,0)	2 (11,0)
Calcificaciones asociadas al tumor			
Sí	7 (14,0)	2 (67,0)	3 (15,0)
No	42 (86,0)	1 (33,0)	16 (85,0)
Multifocalidad/multicentricidad			
Sí	24 (49,0)	1 (33,3)	4 (21,0)
No	25 (51,0)	2 (66,6)	15 (79,0)
Tejido glandular graso/fibroglandular disperso	28 (57,0)	1 (33,3)	8 (42,0)
Tejido glandular denso/marcadamente denso	21 (43,0)	2 (66,6)	11 (58,0)

Discusión

Los resultados mostraron que en la mamografía con medio de contraste el margen espiculado fue una característica que solo se presentó en el CM con RH+ (16 %). Li et al., en el estudio de correlación entre las características en imagen CEM y los diferentes subtipos moleculares explicaron que esto puede deberse al hecho de que las células en este tipo tumoral se infiltraron a lo largo del conducto, obteniendo su nutrición principalmente de neovasos periféricos (10).

Otros hallazgos importantes en los tumores RH+ fueron las calcificaciones en el 14 % de los casos y la tendencia a ser multifocal/multicéntricos (49 %).

En cuanto a los subtipos sobreexpresados con el oncogén HER2+ estudios como los de Seo (11) y Wang (12) informaron una mayor asociación de estos tumores con calcificaciones. De manera similar, los resultados del estudio aquí documentado mostraron que la presencia de calcificaciones fue mayor en los tumores HER2 sobreexpresados (67 %) que en los TN (15 %).

En comparación con los tumores RH+ y los TN, el compromiso ganglionar fue mayor en el subtipo HER2 sobreexpresado (67 % frente a 28,5 % y 26 %, respectivamente). En este estudio, el realce de tipo no masa también fue más frecuente en los tumores HER2+ (67 % contra 47 % y 21 %, respectivamente).

Con respecto a los tumores TN, se presentaron como lesiones de tipo masa (79 %), con forma oval/redonda (68 %), sin calcificaciones (85, %) y con un tamaño tumoral mayor a 2 cm (84 %). Estos resultados son similares a publicaciones anteriores (10,13-15).

Nuestros datos mostraron que los TN fueron a menudo de grado nuclear 3 (68 % contra el 67 % y 22 % de los HER2 y RH+); de manera similar, el 66 % de los cánceres de mama TN descritos por Dent et al. fueron de alto grado (6), lo cual sugiere que son extremadamente malignos con un alto grado de invasión local.

Una de las características más llamativas de los TN en la imagen CEM fue el realce en anillo poscontraste EV (21 %). Uematsu et al. explicaron que este fenómeno refleja necrosis central por el rápido crecimiento de estos tumores (16).

En comparación con la mamografía convencional, la mamografía con inyección de medio de contraste tiene como ventajas que puede superar el efecto de superposición del tejido mamario normal y eliminar el tejido fibroglandular de los senos, lo cual permite una mejor caracterización del tipo de lesión tumoral, la forma, margen, distribución y patrón de realce de los tumores; características que son determinantes a la hora de predecir el subtipo tumoral del cáncer de mama. Por su parte, la mamografía convencional tiene como ventaja que aporta la evaluación de las calcificaciones, hallazgo que suele ser especialmente útil para diferenciar los tumores RH+ y HER2 sobreexpresados de las TN.

En conclusión, la combinación del detalle morfológico de las calcificaciones aportado por las imágenes de baja energía y la información funcional aportada por el medio de contraste endovenoso podrían ser útiles para predecir subtipos intrínsecos específicos de cáncer de mama.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869-74.
3. Romond EH, Pérez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1673-84.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010;363(20):1938-48.
5. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. Nature. 2000;406(6797):747-52.
6. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
7. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(5):1108-12.
8. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(3):627-36.
9. Lee CH, Philips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. Contrast Enhanced Mammography (CEM). A supplement to ACR BI-RADS Mammography 2013. American College of Radiology. 2022.
10. Li N, Gong W, Xie Y, Sheng L. Correlation between the CEM imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer. Breast. 2023;72:103595.
11. Seo BK, Pisano ED, Kuzimak CM, Koomen M, Pavic D, Lee Y, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. Acad Radiol. 2006;13(10):1211-8.
12. Wang S, Wang Z, Li R, You C, Mao N, Jiang T, et al. Association between quantitative and qualitative image features of contrast-enhanced mammography and molecular subtypes of breast cancer. Quant Imaging Med Surg. 2022;12(2):1270-80.
13. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. Eur Radiol. 2014;24(1):256-64.
14. Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, Dyczek S, Ryś J, Herman K, et al. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. Med Sci Monit. 2015;21:1358-67.
15. Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. Thorac Cancer. 2020;11(6):1423-32.
16. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. Radiology. 2009;250(3):638-47.

Correspondencia

Kelly Johana Corredor Carrascal
Ayudas Diagnósticas SURA
Unidad de Bioentendimiento, Centro de Biociencias
Carrera 48 # 26A-50, segundo piso
Medellín, Colombia
kellycorredorca@gmail.com

Recibido para evaluación: 15 de marzo de 2023
Aceptado para publicación: 26 de abril de 2023